Aus dem Pharmakologischen Institut
der Albertus-Universität zu Königsberg i. Pr.
Direktor: Prof. Dr. F. Eichholtz.

Wirkungsbedingungen des Chlorkohlensäureäthylesters.

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Schlesischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Breslau

vorgelegt von

Carl Mertz
Oberarzt in der 1. (Preuß.) Sanitätsabteilung.

Königsberg Pr.
1933

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Universität Breslau.

Referent: Professor Dr. Riesser.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Die Wirkung eines Reizgases vom Typus des Phosgens entspricht nach der klassischen Darstellung dem Produkt aus Konzentration und Einatmungszeit. Die Formel $w = c \cdot t$ (Haber) gilt indessen nur für den Idealfall einer normalen Atemtätigkeit. Demgegenüber ist festzustellen, daß das Minutenvolumen der Atmung starken Schwankungen unterworfen ist. Auf der einen Seite wird es durch viele Einflüsse gesteigert, insbesondere durch Muskeltätigkeit. Nach Rohrer[1] beträgt das Atemvolumen des erwachsenen Menschen in Ruhe 4—6 l, bei maximaler körperlicher Arbeit 50—60 l, also das 10 fache des Ruhewertes, in extremen Fällen sogar das 20fache (Henderson[2]). Im allgemeinen nimmt man an, daß die Giftigkeit der Lungenreizgase parallel geht zum Minutenvolumen der Atmung, sodaß bei maximaler Körperarbeit die Giftigkeit etwa auf das 10—20fache ansteigen müßte. Auf der anderen Seite wird das Minutenvolumen der Atmung durch Narkotika herabgedrückt, insbesondere in tiefer Narkose. Hier müßte infolgedessen die Giftigkeit des Reizgases entsprechend vermindert sein. Diese Verkoppelung von Minutenvolumen der Atmung und Giftgaswirkung ist bisher experimentell nicht demonstriert worden. Man könnte daran denken, daß eine Veränderung des Minutenvolumens gleichzeitig das Verhältnis der Größen: Atemluft/Reserveluft/Komplementärluft beeinflußt, und zwar in dem Sinne, daß bei herabgesetzter bzw. gesteigerter Atmung das in die Alveolen eindringende Gasgemisch bei verschiedenen Minutenvolumen eine verschiedene Zusammensetzung besitzt. Für Reizgase vom Typ des Phosgens und Stickoxyds (zu denen auch der Chlorkohlen-

[1] Rohrer, F.: Handb. d. norm. u. path. Physiol. Bd. 2, Atmung. Berlin 1925, S. 79.
[2] Henderson u. Haggard: Noxious Gases 1927.

säureäthylester gehört), die im Gegensatz z. B. zu Ammoniak die oberen Atemwege nur wenig angreifen, würde daher nicht die Zusammensetzung des eingeatmeten Luftgemisches, vielmehr die der Alveolarluft maßgebend sein. Andererseits beruht nach Flury[1] die selektive Wirksamkeit der Reizgase auf ihrer verschiedenen Löslichkeit, und ohne entsprechende Versuche läßt sich nicht feststellen, ob wesentliche Mengen des Reizgases in den oberen Atemwegen absorbiert werden. Auch aus diesem Grunde ist es durchaus möglich, daß bei extremer Lähmung der Atemtätigkeit eine stärkere Entgiftung des Reizgases eintritt, als der Herabsetzung des Atemvolumens entsprechen würde, und daß bei starker Erhöhung des Atemvolumens eine unverhältnismäßige Steigerung der Giftigkeit erfolgt. In welcher Weise zuletzt eine direkte Beeinflussung der Atemwege — der Schleimhäute oder der Bronchialmuskulatur — die Giftigkeit des Reizgases verändert, ist ebenfalls in keiner Weise vorauszusehen.

Die folgenden Versuche machen es sich zur Aufgabe, am Beispiele des Chlorkohlensäureäthylesters diese Verkoppelung von Minutenvolumen der Atmung und Giftigkeit des Reizgases experimentell zu untersuchen.

Methode.

Die Versuche wurden mit der von Gross und Kuss[2] angegebenen Apparatur durchgeführt, die es ermöglicht, Gase von bestimmter Konzentration in konstantem Strom beliebig lange durch eine Vergasungskammer zu leiten, in der sich die Versuchstiere befinden. Als Lungenreizstoff wurde eine Lösung von Chlorkohlensäureäthylester in Pentan gewählt. Das Pentan selbst besaß in der angewandten Konzentration keine nachweisbare pharmakologische Wirkung. Die Versuchsdauer betrug 30 Minuten. Es wurden zwei verschiedene Proben des Chlorkohlensäureäthylesters benutzt, die etwas verschieden giftig waren. Die im folgenden wiedergegebenen Werte beziehen sich stets auf die von Kahlbaum gelieferte Substanz. Als Versuchstiere wurden weiße Ratten im Durchschnittsgewicht von 150—190g benutzt. Die Tiere gehörten dem gleichen Tierstamm an und hatten das gleiche Futter erhalten.

Als letale Grenzdosis wurde diejenige Konzentration angesehen, bei der mehr als 50% der vergasten Tiere innerhalb von 24 Stunden an Lungenödem eingingen. Sämtliche nach der Vergiftung eingegangenen Tiere wurden seziert, für jedes einzelne Tier der pathologisch-anatomische Befund und das Lungengewicht festgestellt; durch Vergleich der Lungengewichte wurde ein weiterer Anhaltspunkt für die Stärke der Giftwirkung gewonnen. Aus der außerordentlich reichen Literatur des Lungenödems und speziell des Kampfgaslungenödems haben Flury u. Zernik[1] das wesentliche zusammengestellt, so daß sich ein näheres Eingehen an dieser Stelle erübrigt.

[1] Flury, F. u. F. Zernik: Schädliche Gase. Berlin: Julius Springer 1931.
[2] Gross, E. u. E. Kuss: Zbl. Gewerbehyg. 8, Nr 4, 95 (1931).

Ergebnisse.

I.

Die erste Gruppe von Versuchen diente zur Feststellung der letalen Grenzdosis und ergab folgendes:

Tabelle 1.

Konzentration in mg/cbm	Zahl der Versuche	Zahl der Tiere	Durchschnittsgewicht in g	Gestorben an Lungenödem	Gewicht der Lunge (Durchschnitt)	Mortalität in %
500	2	3	130	0	—	0
700	4	9	160	0	—	0
800	3	5	160	0	—	0
900	4	7	170	1	2,95	14 (1 von 7 Ratten)
1000	5	7	170	7	3,74	100
1700	2	2	210	2	4,58	100
2500	1	1	230	1	4,79	100

Aus dieser Tabelle ersieht man, daß im halbstündigen Versuch eine Konzentration von 1000 mg/cbm bei weißen Ratten im Durchschnittsgewicht von 170 g bei mehr als 50% der Tiere Tod an Lungenödem herbeiführt. Bei dieser Konzentration stieg das Lungengewicht, das bei normalen Tieren dieser Größe 1,2—1,4 g beträgt, auf durchschnittlich 3,74 g.

Das Verhalten der Tiere während der Vergasung ist sehr charakteristisch und entspricht dem von Hörnecke[1] für den Mäuseversuch mit dem gleichen Reizgas beschriebenen Bild: in den ersten 8—10 Minuten zeigten die Tiere Reizerscheinungen an den Schleimhäuten, insbesondere Augentränen und Niesen, später auch Hustenanfälle. Außerdem besteht in dieser ersten Zeit allgemeine Unruhe. Bei stärkeren Konzentrationen (1500 mg/cbm und mehr) tritt starker Speichelfluß hinzu. Später verhalten sich die Tiere absolut ruhig, sie sitzen zusammengekauert mit eingezogenem Kopf und geschlossenen Augen und zeigen etwas verlangsamte Atmung. Nach der Entnahme aus dem Vergasungsraum sind diese Erscheinungen meist in kurzer Zeit verschwunden, die Tiere werden wieder lebhaft und anscheinend völlig normal. Nach etwa 6—10 Stunden manchmal auch erheblich früher, zeigen sich die ersten Anzeichen des Lungenödems. Zunächst setzt Flankenatmung ein, die dann im Verlauf von 2—4 Stunden in immer stärker werdende Atemnot übergeht, bis schließlich unter ausgesprochenem Lufthunger, Erstickungsanfällen, Krämpfen und Zyanose der Tod eintritt. In diesem letzten Stadium ist oft die Atmung der Tiere laut rasselnd und pfeifend, in einzelnen Fällen aus 6 m Entfernung, ja aus dem Nebenraum noch deutlich hörbar.

[1] Hörnecke, J.: Inaug.-Diss. Königsberg/Pr. 1932.

Aus Maul und Nasenlöchern tritt reichlich klares Sekret und Schaum. In diesem Stadium des Lufthungers ließ sich wiederholt beobachten, daß durch körperliche Anstrengung (Widerstand gegen das Herausnehmen aus dem Käfig durch Anklammern am Gitter) der Tod im akuten Erstickungsanfall eintrat. Es entspricht dies der beim Menschen beobachteten Tatsache, daß bei Gaskranken manchmal eine geringe körperliche Anstrengung wie Aufrichten im Bett zum Zweck der physikalischen Lungenuntersuchung genügt, um den sofortigen Tod herbeizuführen.

Die in jedem Einzelfall vorgenommene Sektion ergab stets das klassische Bild des Lungenödems. Die Lungen waren stark vergrößert,

Tabelle 2.

23. II. 1933. Beginn des Versuchs 18^h 35′, Ende 19^h 05′. Konzentration 3000 mg/cbm. alle Tiere in tiefer Narkose.

Ratte Nr.	Geschlecht	Gewicht in g	Vorbehandlung	Narkosebeginn	Narkoseende	Verlauf der Vergiftung
1	♀	120	0,4 g Avertin pro kg Ratte rektal.	18^h 16′	21^h 05′	18^h 45′ Atmung verlangsamt und vertieft, später Flankenatmung, Niesen und Husten.
2	♀	140	Dasselbe.	18^h 20′	20^h 45′	18^h 45′ Atmung verlangsamt und vertieft, später Flankenatmung. Niesen und Husten.
3	♀	140	0,45 g Avertin pro kg Ratte rektal.	18^h 22′	21^h 45′	18^h 42′ Atmung verlangsamt und vertieft. Niesen.
4	♀	140	Dasselbe.	18^h 24′	22^h 10′	Atmung während des gesamten Versuchs nicht wesentlich verändert, flach.
5	♀	160	0,5 g Avertin pro kg Ratte rektal.	18^h 26′	22^h 34′	Wie Ratte 4.
6	♀	150	Dasselbe.	18^h 28′	22^h 20′	Wie Ratte 4.
7	♀	170	0,55 g Avertin pro kg Ratte rektal.	18^h 30′	22^h 35′	Wie Ratte 4.
8	♀	190	Dasselbe.	18^h 32′	22^h 50′	Wie Ratte 4.

blutüberfüllt. Von der Schnittfläche floß reichlich schaumige Flüssigkeit ab. Das pathologisch-anatomische Bild entsprach durchaus dem beim Kampfgaslungenödem des Menschen beschriebenen. In einem Teil der Fälle ließ sich die auch von Flury[1] betonte Tatsache bestätigen, daß gerade beim Reizgaslungenödem oft nicht die gesamte Lunge betroffen wird, sondern einzelne Abschnitte verschont bleiben. Diese herdförmig in der ödematösen Lunge verteilten Gebiete waren dann atelektatisch oder normal oder in den meisten Fällen emphysematös.

[1] Flury, F. u. F. Zernik: Schädliche Gase. Berlin: Julius Springer 1931.

ersuch Nr. 38.

emperatur im Vergasungsraum 22° C. Zu Beginn und am Schluß des Versuchs uß- und Schwanzreflexe negativ.

Erfolg	Sektionsbefund	Gewicht der Lunge in g
h 10′ Atmung verlangsamt. 0h 30′ Beginn der Atemnot. 1h 00′ Lufthunger, tot. 1h 02′ Erstickungsanfälle, Krämpfe, Zyanose.	Ödem der gesamten, sehr blutreichen Lunge.	3,17
h 50′ geringe Flankenatmung. 21h 50′ Atemnot, Lufthunger, tot. 21h 53′ typisch wie Ratte 1.	Lunge verschieden stark bluthaltig. Teils Ödem, teils hochgradiges Emphysem der verschiedenen Lungenpartien.	2,70
h 45′ geringe Atemnot. 22h 20′ Lufthunger, Krämpfe. 22h 23′ tot. Typisch wie Ratte 1. Schaum vor Maul und Nasenlöchern.	Ödem der gesamten rechten, Emphysem der linken Lunge. 2,06 und 0,65 g.	2,71
h 15′ Atmung flach, etwas verlangsamt. 1h 00′ geringe Atemnot. 24. und 25. II. o. B.	—	—
h 40 Atmung normal. 1h 00′ geringe Atemnot. 24. und 25. II. o. B.	—	—
h 20′ Atmung normal. 1h 00′ geringe Atemnot. 24. und 25. II. o. B.	—	—
h 35′ angestrengte Flankenatmung. 22h 40′ Lufthunger, tot 22h 44′. Typisch wie Ratte 1.	Ödem der rechten, Emphysem der linken Lunge; rechte blutüberfüllt, linke blutleer. 1,72 und 0,80 g.	2,52
h 55′ Atmung fast normal. 1h 00′ Atemnot. 24. und 25. II. o. B.	—	—

Der einzige Unterschied in dem Vergiftungsbild des Chlorkohlensäureäthylesters gegenüber dem von Flury[1] für das Phosgen angegebenen Verlauf besteht in der Auslösung von Schutzreflexen, die besonders bei den stärkeren Konzentrationen deutlich hervortreten.

II.

In der zweiten Gruppe von Versuchen wurde die Veränderung der toxischen Wirkung des Chlorkohlensäureäthylesters durch gleichzeitige Narkose untersucht. Aus methodischen Gründen wurde die Avertinnarkose gewählt, für die gerade bei weißen Ratten große Erfahrungen vorliegen (Lendle[2], Bless[3] u. a.). Die narkotische Grenzdosis des Avertins für weiße Ratten beträgt 0,3 g pro Kilogramm, die letale Grenzdosis 0,6 g pro Kilogramm. Die Tiere wurden kurz vor Beginn der Versuche mit steigenden Avertindosen von 0,4—0,6 g pro Kilogramm narkotisiert und dann, geschützt gegen Wärmeverlust, in den Vergasungsraum gebracht. Gewöhnlich befanden sich zehn Tiere gleichzeitig im Versuch, je zwei mit der gleichen Avertindosis. Der näheren Erläuterung dient das Versuchsprotokoll (s. Tabelle 2).

Die Ergebnisse der Versuche folgen in Tabelle 3, wobei immer mehrere Versuche zu einer Gruppe zusammengefaßt sind.

Bei steigenden Avertindosen zeigt sich daher eine immer stärkere Abnahme der Reizgaswirkung, die, voraussichtlich nach den vorliegenden Erfahrungen ungefähr der Herabsetzung des Atemvolumens entspricht, die man in Avertinnarkose beobachtet. Es wurden indessen bei diesen Versuchen einige Feststellungen gemacht, die auf die Mitwirkung anderer Faktoren hinzudeuten schienen.

Die narkotisierten Tiere verhalten sich dem Reizgas gegenüber völlig anders als nichtnarkotisierte, und zwar zeigt sich besonders auch ein merkwürdiger Unterschied zwischen Tieren mit niedriger und solchen mit hoher Avertindosis. Zu Beginn jedes Versuchs befinden sich sämtliche Tiere (gewöhnlich 8—10) in tiefer Narkose; die Atmung ist flach, von normaler Frequenz, die Reflexe fehlen. Etwa 10—12 Minuten nach dem Beginn der Vergasung zeigen sich bei den Tieren mit niedriger Avertindosis, also bei 0,40 g, zum Teil auch bei 0,45 g Avertin pro Kilogramm deutliche Schutzreflexe, Husten und Niesen. Einige Minuten später tritt bei diesen Tieren eine auffallende Veränderung des Atemtypus ein: die Atmung wird allmählich tiefer, langsamer, es kommt zu

[1] Flury, F. u. F. Zernik: Schädliche Gase. Berlin: Julius Springer 1931.
[2] Lendle: Arch. f. exper. Path. **132**, 214 (1928).
[3] Bless, G.: Ebenda **148**, 129 (1930).

Tabelle 3.

Konzentration Zahl der Versuche	$1^1/_2$—2 fache letale Dosis drei Versuche (1500, 1650 + 2140 mg/cbm)					3 fache letale Dosis drei Versuche (2950, 3000 + 3100 mg/cbm)					$3^1/_2$—$4^1/_2$ fache letale Dosis drei Versuche (3500, 4350 + 4500 mg/cbm)					5—10 fache letale Dosis drei Versuche (4650, 4700, 7100 + 9400 mg/cbm)				
g Avertin pro kg rektal	0,40	0,45	0,50	0,55	0,6	0,40	0,45	0,50	0,55	0,60	0,40	0,45	0,50	0,55	0,60	0,40	0,45	0,5	0,55	0,60
Anzahl der Tiere . . .	6	6	6	6	6	6	6	6	6	4	6	6	6	6	6	8	8	8	8	8
Durchschnittsgewicht in g	170	170	160	165	190	140	130	150	170	160	125	120	140	140	150	140	160	180	190	185
Gestorben an Lungenödem	2	1	0	0	0	5	3	2	1	0	3	5	3	1	2	6	5	4	3	2
Gewicht der ödematösen Lunge	3,45	4,65	—	—	—	3,01	2,75	3,20	2,52	—	4,01	3,68	4,30	3,54	4,39	3,61	4,95	6,58	4,61	6,96
Gestorben an anderen Ursachen (Narkose, Unterkühlung, Bronchospasmus)	0	0	1	2	2	0	0	1	0	2	3	1	2	4	4	2	2	2	4	5
Überlebende Tiere . . .	4	5	5	4	4	1	3	3	5	2	0	0	1	1	0	0	1	2	1	1
Gewicht der normalen Lunge (im Durchschnitt)	—	—	1,52	1,47	1,82	—	—	2,27	—	2,33	1,22	1,27	2,04	1,48	1,33	—	1,21	1,48	1,70	1,60

ausgesprochener Flankenatmung. Bei einzelnen Tieren zeigt sich schließlich schwere Atemnot, Lufthunger. Bei den höchsten angewandten Konzentrationen von 7000 bzw. 9000 mg/cbm treten diese Veränderungen des Atemtypus schließlich bei allen im Versuch befindlichen Tieren auf, also auch bei den höchsten Avertindosen. Nach der Entnahme aus dem Vergasungsraum hält die Flankenatmung noch ungefähr $^1/_2$—1 Stunde an, also etwa bis zum Erwachen aus der Narkose. Dieser veränderte Atemtypus betrifft aber, wie erwähnt, bei Giftgaskonzentrationen vom 3—5fachen der letalen Dosis nur die Tiere mit niedrigen Avertingaben; die Tiere mit 0,5—0,6 g Avertin pro Kilogramm behalten im allgemeinen den zu Beginn des Versuchs bestehenden, für die Narkose charakteristischen Atemtypus bei. Am Schluß des Versuchs befinden sich stets sämtliche Tiere in Seitenlage bei fehlenden Reflexen, in tiefer Narkose. Der Erwartung entsprechend tritt nun bei den Tieren, deren Atemtypus in der geschilderten Weise vermindert wurde, regelmäßig Lungenödem auf, während diejenigen Tiere, bei denen der ursprüngliche Atemtypus während des Versuchs erhalten blieb, meist am Leben blieben. Allerdings traten bei der höchsten verwendeten Avertindosis von 0,6 g pro Kilogramm wiederholt Avertintodesfälle ein. Bei der Sektion fand sich bei diesen Tieren ein normaler Lungenbefund, niemals Lungenödem.

Die pathologisch-anatomische Untersuchung in dieser zweiten Versuchsgruppe ergab besonders häufig den von Flury[1] beschriebenen Befund, daß nicht alle Teile der Lunge gleichmäßig am Ödem teilnehmen; in einzelnen Fällen waren vielmehr ganze Lungenflügel frei vom Ödem und zeigten statt dessen starkes Emphysem. Beispiele hierfür finden sich in dem oben angegebenen ausführlichen Versuchsprotokoll. Das Auftreten von Emphysem in den Versuchen mit hohen Giftgaskonzentrationen (der 5—10fachen letalen Grenzdosis), schien darauf hinzudeuten, daß die auffallende Änderung des Atemtypus durch eine lokale Wirkung des Reizgases auf die Muskulatur der Atemwege bedingt sein könnte. Dafür sprachen auch vereinzelte Todesfälle noch während des Versuchs; diese betrafen meist nur Tiere mit niedrigen Avertindosen, die unter zunehmender Atemnot und Erstickungsanfällen in tiefer Narkose zu Grunde gingen. Bei der Sektion fand sich dann regelmäßig stärkstes Emphysem der gesamten Lunge[2].

[1] Flury, F. u. F. Zernik: Schädliche Gase. Berlin: Julius Springer 1931.

[2] In einer Arbeit von Koontz und Moulton (J. of Pharmacol. **47**, 47 [1933]), auf die uns Herr Kollege Riesser freundlich aufmerksam machte und die nach Abschluß unserer Versuche veröffentlicht wurde, wird die Avertinnarkose erst nach der Vergasung eingeleitet. Dadurch wurde die Zahl der tödlich vergifteten Hunde

III.

Wenn nun diese lokale Wirkung des Reizgases auf die Atemwege tatsächlich über das Schicksal des Tieres entscheidet, so müßte es möglich sein, das Lungenödem auch bei hohen Gaskonzentrationen zu verhindern, sofern es nämlich gelingt, durch Anwendung spasmolytischer Mittel den normalen Atemtypus aufrecht zu erhalten.

Es wurde deshalb eine dritte Gruppe von Versuchen durchgeführt, die den Einfluß von spasmolytisch wirkenden Mitteln bestimmen sollte. Dementsprechend wurden die Tiere vorbehandelt mit Atropin, Suprarenin Papaverin und Natriumnitrit, und zwar in folgenden Dosen:

Atropin $^1/_3 + ^1/_{10}$ der letalen Dosis, also 0,8 g + 0,25 g pro Kilogramm.

Suprarenin $^1/_3 + ^1/_{10}$ der letalen Dosis, also 0,0025 g + 0,00075 g pro Kilogramm.

Papaverin toxische Dosis und $^1/_3$ der toxischen Dosis, also 0,3 + 0,1 g pro Kilogramm.

Natriumnitrit $^1/_3 + ^1/_{10}$ der letalen Dosis, also 0,050 + 0,015 g pro Kilogramm.

Die subkutane Injektion der spasmolytisch wirkenden Mittel erfolgte 15 Minuten vor Versuchsbeginn. Die Tiere wurden dann sämtlich mit der gleichen Avertindosis (0,45 g pro Kilogramm) narkotisiert und die Versuche mit einer Giftgaskonzentration durchgeführt, bei der trotz des Avertins die Tiere zu Grunde gehen mußten. Diese Versuche entsprachen insofern der Erwartung, als der Atemtypus bei den mit Atropin und zum Teil auch bei den mit Natriumnitrit behandelten Tieren erhalten blieb. Der veränderte Atemtypus bei hoher Gaskonzentration, sowie das anschließend an die Vergasung auftretende Emphysem beruhen demnach mit größter Wahrscheinlichkeit auf lokalen spastischen Kontraktionen der Bronchialmuskulatur. Die Hoffnung indessen, daß es gelingen würde, mit Hilfe von spasmolytisch wirkenden Mitteln auch bei sonst tödlichen Gaskonzentrationen das Lungenödem zu verhindern, hat sich nicht erfüllt. Möglicherweise würde sich bei weiteren Versuchen in dieser Richtung noch ein positiver Befund erheben lassen. Es geht indessen aus diesen Versuchen schon jetzt eindeutig hervor, daß die Veränderung des Atemtypus eine wesentliche Bedeutung für die Entstehung des Lungenödems nicht besitzen kann, daß vielmehr auch in den Fällen mit verändertem Atemtypus in erster Linie das Minutenvolumen der Atmung entscheidend ist.

gegenüber den Kontrollen auf die Hälfte reduziert. In ähnlichen Experimenten an der weißen Ratte haben wir selber keinen eindeutigen Effekt erzielt. Auf die Wiedergabe der entsprechenden Versuche wird daher verzichtet.

Eine besondere Beachtung verdienen die mit Suprarenin vorbehandelten Tiere. Diese Substanz konnte ebenso wie Papaverin die Umstellung des Atemtypus durch das hochkonzentrierte Reizgas nicht verhindern. Indessen wurden hier bei der Sektion Lungengewichte beobachtet, die weit mehr als das 4fache des normalen betrugen. Unzweifelhaft wurde das Lungenödem durch die Suprareninbehandlung erheblich verstärkt, da sonst ähnliche Lungengewichte nicht zur Beobachtung kamen. Dem entspricht die Tatsache, daß Adrenalin in hohen Dosen auch ohne Vergasung bei der weißen Ratte Lungenödem verursacht.

Es gelingt demnach, durch Avertinnarkose die letale Grenzdosis des Chlorkohlenäthylesters für weiße Ratten wesentlich zu erhöhen, und zwar bei geeigneter Avertindosis etwa auf das 3fache: Im Avertinschlaf werden die Tiere unempfindlicher. Versuche über die Herabsetzung des Minutenvolumens der Atmung durch Avertinarkose sind für die weiße Ratte bisher nicht durchgeführt worden. Nach Erfahrungen an anderen Versuchstieren ist indessen damit zu rechnen, daß eine Herabsetzung des Atemvolumens der auf ein Drittel bis ein Viertel des Normalwertes erfolgt. Für die Avertinnarkose besteht damit aller Vorraussicht nach eine quantitative Verkoppelung zwischen Minutenvolumen der Atmung und Giftwirkung. Es wäre wertvoll, ähnliche Werte für den Morphinschlaf zu gewinnen, für den Löwy[1] für den Erwachsenen eine Herabsetzung des Atemvolumens auf weniger als die Hälfte angibt[2].

IV.

Eine vierte Versuchsgruppe endlich befaßt sich mit dem entgegengesetzten Problem, nämlich mit der Herabsetzung der letalen Grenzkonzentration des Chlorkohlensäureäthylesters durch Erhöhung der Atemgröße, und zwar durch Beimischung von Kohlendioxyd zur Einatmungsluft. Bekanntlich stellt das Kohlendioxyd, das unter den verschiedensten und nicht einmal abnormen Verhältnissen in höherer Konzentration eingeatmet wird, gleichzeitig das stärkste bisher bekannte Analeptikum der Atmung dar. Mit Hilfe eines geeichten Rotamessers wurden bei diesen Versuchen bestimmte Mengen von Kohlendioxyd aus einer Bombe dem strömenden Gasgemisch zugeführt, und zwar soviel, daß im Vergasungs-

[1] Löwy, A.: Zbl. Physiol. **47**, 601 (1890).

[2] Diese Frage ist inzwischen von Frl. Kluge geprüft worden. Nach Vorbehandlung mit Morphin steigt entgegen der Erwartung die Giftigkeit des Reizgases auf das 2—3fache. Dem entspricht die Erfahrung der Praxis, die das Morphin bei Gaskranken als strikt kontraindiziert erklärt. Es wird angenommen, daß es sich hierbei ähnlich wie bei der verhängnisvollen Anwendung von Adrenalin um eine primäre Gefäßschädigung handelt.

raum 5% CO_2 enthalten war. Löwy[1] fand beim Menschen einem CO_2-Gehalt von 5% in der Einatmungsluft eine Erhöhung des Minutenvolumens der Atmung in Ruhe auf 12—15 l, gegenüber 4—6 l in normaler Luft.

Bei den folgenden Versuchen mit 5% Kohlendioxyd zeigten sich wiederum auffallende Veränderungen im Verhalten der Tiere. Sie waren während des ganzen Versuchs außerordentlich lebhaft, dauernd in Bewegung, besonders bei den niedrigen Giftgaskonzentrationen, die nur noch geringe Reizerscheinungen an den Schleimhäuten auslösten. Die Atmung war offensichtlich bei allen Tieren fast vom Beginn des Versuchs an stark beschleunigt. Während der ersten Hälfte des Versuchs liefen die Tiere lebhaft umher und putzten sich, im zweiten Teil setzte meist geringe Atemnot ein. Nach Herausnahme aus der Giftgas-Kohlendioxyd-Atmosphäre war in wenigen Minuten das ganze Verhalten und auch die Atmung wieder normal. Die folgende Tabelle 4 zeigt die Ergebnisse.

Tabelle 4.

5% CO_2-Konzentration in mg/cbm	Zahl der Versuche	Zahl der Tiere	Durchschnittsgewicht in g	Gestorben an Lungenödem	Gewicht der Lunge in g	Mortalität in %
550	1	2	150	2	4,04	100
350	1	2	100	2	3,25	100
200	2	4	140	4	4,19	100
180	2	4	180	4	3,85	100
150	3	6	140	2	4,93	30
100	1	2	130	0	—	0

Aus der Tabelle ergibt sich, daß durch Kohlendioxydbeimischung zur Einatmungsluft die letale Grenzkonzentration des Reizgases sehr erheblich vermindert wird, gingen doch noch bei 180 mg/cbm, also bei weniger als dem fünftem Teil der sonst tödlichen Konzentration sämtliche Tiere zu Grunde.

Es entsteht die Frage, ob diese auf das 5fache erhöhte Giftigkeit des Reizgases durch entsprechende Veränderung des Atemvolumens bedingt sein kann. Man möchte diese Frage bejahen, tritt doch nicht nur die spezifische Atemwirkung der Kohlensäure in das Spiel ein, sondern gleichzeitig, vielleicht in noch höherem Grade, die starke Muskeltätigkeit des Versuchstieres, die zusammen die Erhöhung der Atemgröße auf das 5fache bewirken mögen. Allerdings liegt der experimentelle Beweis für diese Ansicht zur Zeit noch nicht vor.

[1] Löwy, A.: Zbl. Physiol. **47**, 616 (1890).

Zusammenfassung.

1. Die letale Grenzkonzentration des Chlorkohlensäureäthylesters beträgt für weiße Ratten im Halbstundenversuch 1000 mg/cbm, die Wirkungsfähigkeit $w = c \cdot t$ dementsprechend 30000. Der Tod der Tiere erfolgt durch Lungenödem.

2. In Avertinnarkose steigt die letale Grenzkonzentration des Chlorkohlensäureäthylesters auf 3000 mg/cbm; es werden demnach etwa dreimal stärkere Konzentrationen vertragen.

3. Die Veränderung des Atemtypus bei hohen Konzentrationen des Reizgases ist durch Spasmen der Bronchialmuskulatur bedingt, die durch Atropin und Nitrite gelöst werden. Adrenalinvorbehandlung führt zu einer Verstärkung des Lungenödems.

4. Erhöhung des Minutenvolumens der Atmung durch Einatmung einer 5%igen Kohlensäuremischung hat eine erhebliche Herabsetzung der letalen Grenzkonzentration des Reizgases zur Folge. Die Giftigkeit des Chlorkohlensäureäthylesters ist unter diesen Umständen auf das 5—6fache erhöht, voraussichtlich entsprechend der Vermehrung des Atemvolumens.

Zum Schluß möchte ich mir gestatten, den Herren Professoren Dr. Eichholtz und Dr. Riesser für das mir freundlichst zur Verfügung gestellte Thema sowie für die gegebenen Anregungen und für das lebhafte Interesse an dem Fortgang der Arbeit meinen ergebensten Dank auszusprechen.

Lebenslauf.

Am 31. Juli 1906 wurde ich, Carl Mertz, als Sohn des 1929 verstorbenen Nervenarztes Sanitätsrat Dr. med. Karl Mertz in Branitz, Kreis Leobschütz geboren. Ich besuchte das Staatliche Gymnasium in Neiße und Glatz, bestand Ostern 1925 die Reifeprüfung in Glatz und studierte in Breslau, Kiel, Berlin und Wien Medizin. Das ärztliche Vorexamen bestand ich im August 1927 in Kiel und das ärztliche Staatsexamen im Juni 1930 in Breslau. Am 1. Oktober 1930 trat ich als Sanitätsoffizieranwärter beim Reiterregiment 12 in Dresden ein, wurde am 1. April 1931 zum Unterarzt, am 1. Januar 1932 zum Assistenzarzt und am 1. Juli 1932 zum Oberarzt im Reichsheer befördert. Seit 1. April 1932 gehöre ich der 1. (Preuß.) Sanitätsabteilung an.